

# VU Research Portal

## Mens en bacterie

Kort, R.

### ***published in***

Ontwikkelingen in de Geneeskunde 2018  
2018

### ***document license***

Unspecified

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### ***citation for published version (APA)***

Kort, R. (2018). Mens en bacterie. In *Ontwikkelingen in de Geneeskunde 2018* (pp. 70-76). Erasmus MC.

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

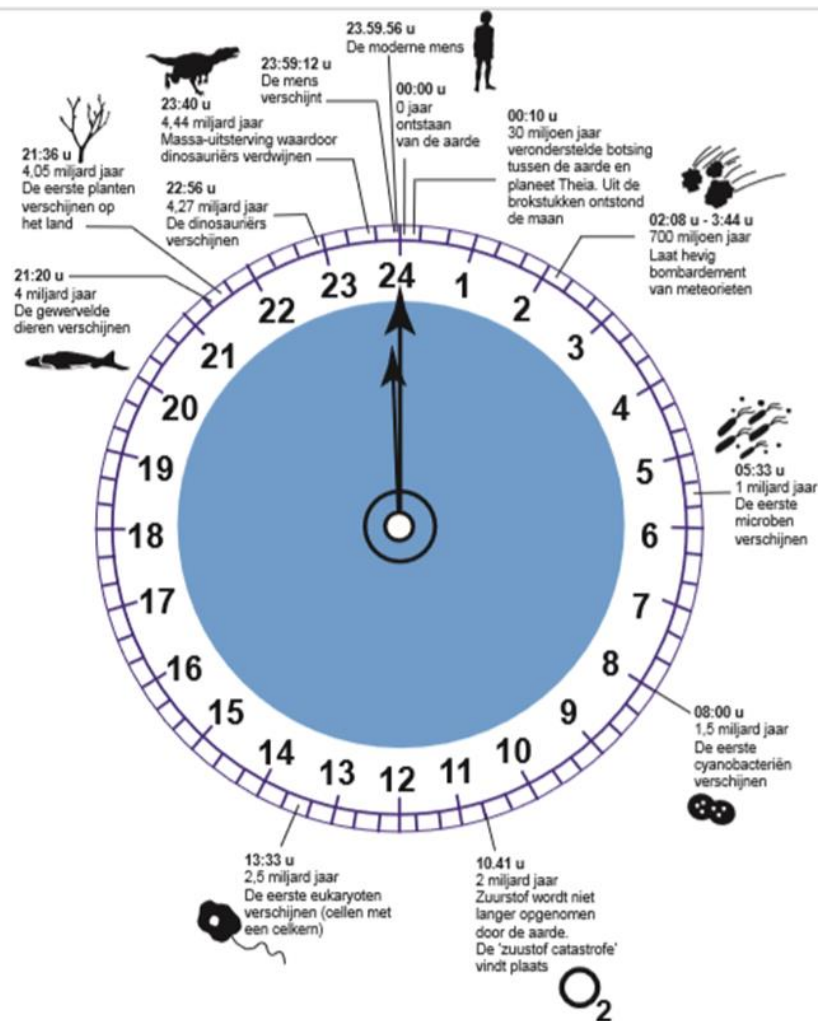
[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

## De microbemens – mens en bacterie.

Remco Kort, Vrije Universiteit Amsterdam, ARTIS-Micropia Amsterdam

### Introductie

Volgens de laatste schattingen bevolkt de mens de planeet aarde de laatste driehonderdduizend jaar van de viereneenhalf miljard jaar van haar bestaan; de eerste levensvormen waar bacteriën uit zijn voortgekomen verschenen drieënhalf miljard jaar geleden (**Afbeelding 1**). Net zoals bij alle planten en dieren die zich gedurende de evolutie op onze planeet hebben ontwikkeld, heeft dit bij de mens geleid tot een nauwe symbiose met bacteriën in en op ons lichaam. De gehele populatie micro-organismen die in ons lichaam voorkomt staat ook wel bekend als de humane microbiota. Deze bestaat niet alleen uit bacteriën, maar ook uit schimmels, protisten en virussen. De microbiota wordt ook wel gezien als een nieuw orgaan dat communiceert met ons gehele lichaam via de metaboliëten die het produceert. Een groot deel van al de metabole producten die in ons bloed voorkomen worden door de bacteriën in ons lichaam gemaakt (met name in onze darmen). Elke cel in ons lichaam die van bloed wordt voorzien staat zo dus constant onder invloed van de activiteit van de bacteriën in ons lichaam. Hoewel bacteriën over het algemeen als ziekteverwekkers te boek staan, vormen zij de uitzondering. De meeste bacteriën waarmee planten, dieren en mensen mee in contact staan zijn niet alleen onschadelijk, maar van groot belang voor de juiste afstemming van het immuunsysteem, voor een optimale stofwisseling én voor de noodzakelijke bescherming tegen ziekteverwekkers.



**Afbeelding 1** Evolutie van het leven in het etmaal dat de aarde bestaat. Illustratie uit *De Microbemens* (2017, Athenaeum-Polak & Van Genneep). Geplaatst met toestemming van de auteur.

## Moderne leefstijl

De afgelopen eeuw hebben met succes de blootstelling aan (schadelijke) bacteriën weten terug te dringen in onze leefomgeving. Denk daarbij aan het gebruik van antibiotica als het gaat om de bestrijding van infectieziekten, effectieve conservering van voeding, zuivering van het drinkwater, de luchtbehandeling in gebouwen en het desinfecteren van oppervlaktes. Dit alles met het mooie resultaat dat infectieziekten, voedselbederf en besmetting zijn beperkt en onze levensverwachting is toegenomen. Maar de vraag is of hier ook een prijs aan vastzit. Zou de mens ook nadelige gevolgen ondervinden van de afname van bacteriële diversiteit in zijn leefomgeving? Daar ziet het wel naar uit. Er stapelt zich steeds meer bewijs op voor een oorzakelijk verband tussen de afname van blootstelling aan bacteriën in lichaam, voeding en omgeving en een toename van auto-immuunziekten in met name Westerse landen, waaronder voedselallergieën, astma, eczeem, type I diabetes, multiple sclerose en chronische darmontstekingen. Allemaal ziektes die de laatste decennia heel sterk zijn toegenomen in moderne, verstedelijkte samenlevingen [1]. Als gevolg van een ontregeld immuunsysteem, dat onvoldoende is blootgesteld aan bacteriële diversiteit, ontstaat er een overreactie op onschadelijke stoffen in onze voeding, onze darmbacteriën en op lichaamseigen cellen [2]. Het is naïef te veronderstellen dat bacteriën de enige factor van belang vormen bij het ontstaan deze chronische aandoeningen. Ook andere factoren, waaronder genetische predispositie, stress en dieet spelen een belangrijke rol.

## De hygiënehypothese

De relatie tussen de afname van blootstelling aan microbiële biodiversiteit en toename van auto-immuunziekten wordt ook wel verwoord in de hygiënehypothese [3]. Hoewel deze hypothese breed wordt gedeeld en gebaseerd is op tal van beschreven correlaties tussen een gebrek aan blootstelling aan microbiële diversiteit en verhoogd risico op auto-immuunziekten [zie bv. 4], heeft de hypothese nog niet geleid tot de ontwikkeling van preventieve of therapeutische maatregelen. Een wijdverbreide misvatting is dat slechte hygiëne het risico op auto-immuunziekten kan voorkomen. Integendeel, dit zal alleen maar leiden tot een verhoogd risico op infectieziekten. In dit opzicht zou de term biodiversiteitshypothese beter op zijn plaats zijn dan hygiënehypothese. Een verhoogde blootstelling aan microbiële diversiteit in met name de eerste levensjaren het risico op auto-immuunziekten kunnen verkleinen. Er is echter nog geen consensus over de maatregelen of leefstijlfactoren die van belang zijn om deze blootstelling te bewerkstelligen. Er wordt in dit verband wel gedacht aan (nog) zorgvuldig(er) beleid bij toedienen van antibiotica (met name bij pasgeboren baby's), overdracht van bacteriën van de moeder met een wattenstaafje aan baby's die met een keizersnede op de wereld zijn gekomen, de crèche voor het tijdig doorlopen van kinderziekten, veel buiten in de natuur spelen, huisdieren die de overdacht van bacteriën bevorderen en tot slot inname van probiotica en bacterierijk, gefermenteerd voedsel.

## Zorggerelateerde infecties

Ook in gebouwen zien we problemen die het gevolg kunnen zijn van de bestrijding van bacteriën en daarmee het verwijderen van beschermende populatie bacteriën die in competitie zijn met infectie-veroorzakende bacteriën. In ziekenhuizen bijvoorbeeld worden zorg-gerelateerde infecties of zorginfecties gerekend tot de meest voorkomende complicaties en zij veroorzaken wereldwijd een groot probleem met betrekking tot de veiligheid en kwaliteit van de gezondheidszorg. In Europa en de VS worden jaarlijks miljoenen mensen geïnfecteerd door zorginfecties, wat gepaard gaat met kosten die in de tientallen miljarden euro's lopen. Het voorkomen van zorginfecties behoort tot een van de grote uitdagingen waar de gezondheidszorg in deze tijd voor staat. De bacteriën die frequent worden geïsoleerd in geval van zorginfecties zijn *Escherichia coli* (15.9%), *Staphylococcus aureus*, (12.3%), *Enterococcus* spp. (9.6%), *Pseudomonas aeruginosa* (8.9%) en *Klebsiella* spp. (8.7%) [5]. Het is algemeen bekend dat oppervlaktes werken als reservoir voor deze zeer moeilijk te bestrijden ziekteverwekkers. Gezien het feit dat zorginfecties, die veroorzaakt door 'ziekenhuisbacteriën', uitsluitend voorkomen in ziekenhuizen, kunnen we niet anders dan concluderen dat daar de specifieke condities aanwezig zijn waarbij geselecteerd wordt voor deze zeer moeilijk te bestrijden ziekteverwekkers.

Het desinfecteren van oppervlaktes draagt bij aan de afname van de overdracht van ziekteverwekkers van patiënt tot patiënt en een redelijk gebruik van desinfectiemiddelen is absolute noodzaak om het risico op infecties bij kwetsbare patiënten tot een minimum te beperken. Overmatig gebruik kan echter leiden tot resistentie, waarbij ook resistentie tegen antibiotica kan ontstaan. Volgens een recent rapport van de Gezondheidsraad is beleid nodig dat een zorgvuldiger gebruik van desinfecterende middelen stimuleert [6]. Een strategie waarbij naast desinfectiemiddelen ook voor de mens onschadelijke bacteriën worden ingezet om re-contaminatie van oppervlaktes te voorkomen verdient verder onderzoek (ook wel bekend als 'bi-directionele hygiëne' [7]). De eerste resultaten laten zien dat gebruik van bacteriële reinigers in ziekenhuizen leidt tot een significante afname van 'ziekenhuisbacteriën' en dat het aantal antibioticum-resistente genen in de totale populatie op het gereinigde oppervlak afneemt [8]. Om het risico te analyseren van het gebruik van een bacteriële reiniger met de sporevormende bacteriën *Bacillus subtilis*, *Bacillus pumilus* en *Bacillus megaterium*, ( $5 \times 10^7$  kve per ml productconcentraat) zijn klinische monsters gekweekt van 90.000 patiënten binnen een periode van 800.000 ziekenhuisdagen [9]. De resultaten lieten zien dat geen enkele van de *Bacillus* soorten die aanwezig zijn in de reiniger aangetoond konden worden in de klinische monsters. Dit geeft aan dat de gebruikte *Bacillus* soorten een laag risico kennen op het veroorzaken van infecties, zelfs in patiënten met een hoog risico op opportunistische infecties. Naast bacteriële reinigers kunnen natuurlijke ventilatie en groenvoorzieningen in het ziekenhuis mogelijk een oplossing bieden om zorg-gerelateerde infecties terug te dringen (**Afbeelding 2**).



**Afbeelding 2 Het ziekenhuis van de toekomst.** Ontwerp van Gortemaker Algra Feenstra architects [www.gaf.eu](http://www.gaf.eu) voor het ziekenhuis van Knokke met een kas op het dak voor lucht voorbewerking.

### Probiotica ter preventie van AGD

Nederland is één van de Europese landen met een relatief laag antibioticagebruik in de eerstelijnsgezondheidszorg. Desalniettemin is er sprake van een groeiende trend voor het voorschrijven van breed spectrumantibiotica, waaronder amoxicilline dat met 1,2 miljoen gebruikers in 2017 het meest voorgeschreven antibioticum is in Nederland [10]. Antibiotica-gerelateerde diarree (AGD) is een regelmatig optredende bijwerking bij het gebruik van breed spectrum antibiotica. AGD ontstaat wanneer een antibioticum de darmmicrobiota verstoort door het diversiteitsprofiel te veranderen en het totale aantal bacteriën te verkleinen. Deze veranderingen kunnen op hun beurt leiden tot overgroei van opportunistische ziekteverwekkers die endogeen aanwezig zijn. De meest voorkomende en ernstigste ziekteverwekker bij AGD is de sporevormende bacterie *Clostridium difficile*. Hoewel diarree over het algemeen een kortstondige bijwerking van de antibioticumbehandeling is, kunnen herhaaldelijke of blijvende infecties tot langdurige gevolgen van antibioticagebruik leiden.

Klinische studies tonen aan dat het toedienen van bepaalde probiotica het risico op AGD verkleint [11]. Probiotica zijn 'levende micro-organismen die, indien toegediend in toereikende hoeveelheden, de gastheer een gezondheidsvoordeel bieden'. Kenmerken van probiotische producten zijn (i) een gehalte

levensvatbare micro-organismen dat overeenkomt met een dosis waarvan *in vivo* vastgesteld is dat deze effectief is, (ii) resistentie tegen maagzuur, galzouten en pancreasenzymen om de overgang door de maag en dunne darm te overleven, en (iii) hechtingsvermogen om het maag-darmstelsel te koloniseren om zo ziekteverwerkers uit te sluiten en het immuunsysteem te activeren. Probiotica kunnen ziekteverwekkende micro-organismen op verschillende wijzen bestrijden. Competitieve exclusie van ziekteverwekkers is een gangbare verklaring voor hun werking, omdat probiotica met ziekteverwekkers strijden om voedingsstoffen en aanhechtingsplaatsen in de darmen.

Hoewel klinische studies aantonen aan dat het toedienen van bepaalde probiotica het risico op AGD verkleint, blijft er onder zorgprofessionals onduidelijkheid bestaan over de aanbeveling van probiotische producten. Dit heeft tot een initiatief geleid voor een meta-analyse om zorgprofessionals, patiënten en consumenten te informeren over de productkenmerken van beschikbare probiotica met een bewezen werkzaamheid bij het voorkomen van AGD [12]. Op basis van onze inclusiecriteria hebben we 32 van 128 gevonden onderzoeken geselecteerd en de resultaten van deze studies samengevoegd voor elk specifiek zuivelproduct en voedingssupplement. De resultaten wijzen in totaal zeven enkel- en meerstammige formuleringen aan die effectief zijn bij de met probiotica behandelde groep. De stam *Lactobacillus rhamnosus* GG is het meest effectief [relatieve risicoverhouding van probiotica versus placebo 0.30 (95% CI 0.16–0.5)]. We hebben producten ter aanbeveling geselecteerd uit een samengestelde lijst van probiotische zuivelproducten en voedingssupplementen die in Nederland beschikbaar zijn en deze in groepen verdeeld op basis van het aangetoonde effect in minstens één tot drie onafhankelijke klinische studies. Producten zijn uitgesloten die op het etiket niet de specifieke probiotische stammen en het aantal kolonievormende eenheden (kve) hebben vermeld (**Tabel 1**).

Category	Brand name	Manufacturer	Probiotic strain	CFU per dose	Total daily dose
Three-star	Microbiol Platinum	Vitals	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	$3.3 \times 10^{10}$	1 capsule
Three-star	Culturelle	Allergy Research Group	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	$1.0 \times 10^{10}$	1 capsule
One-star	Actimel (dairy product)	Danone	<i>Lactobacillus casei</i> DN-114 001	$1.0 \times 10^{10}$	1 bottle (100 ml)
One-star	Probioticum	Wapiti	<i>Saccharomyces boulardii</i>	$2.5 \times 10^9$	1-4 capsules
One-star	Winbiotic Pro-AD	Winlove	<i>Bifidobacterium bifidum</i> W23	$1.1 \times 10^9$	2 sachets
			<i>Bifidobacterium lactis</i> W51	$1.1 \times 10^9$	
			<i>Enterococcus faecium</i> W54	$1.1 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus acidophilus</i> W37	$1.1 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus acidophilus</i> W55	$1.1 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus paracasei</i> W20	$1.1 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus plantarum</i> W62	$1.1 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus rhamnosus</i> W71	$1.1 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus salivarius</i> W24	$1.1 \times 10^9$	
One-star	Probiotic Duo	Metagenics	<i>Saccharomyces boulardii</i>	$6.0 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus acidophilus</i> NCFM	$2.1 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus paracasei</i> Lpc-37	$2.1 \times 10^9$	
			<i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-04	$2.1 \times 10^9$	
One-star	Imutis	Trenker	<i>Bifidobacterium lactis</i> Bi-07	$2.1 \times 10^9$	1-4 capsules
			<i>Saccharomyces boulardii</i>	$6.0 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus acidophilus</i>	$2.0 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	$3.0 \times 10^9$	
One-star	Advanced Multi-Billion Dophilus	Solgar	<i>Bifidobacterium longum</i>	$2.0 \times 10^9$	1 capsule
			<i>Lactobacillus acidophilus</i> LA-5	$1.3 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus paracasei</i> L CASEI 431	$1.3 \times 10^9$	
			<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG	$1.3 \times 10^9$	
			<i>Bifidobacterium lactis</i> BB-12	$1.3 \times 10^9$	

**Tabel 1** Lijst van aanbevolen probiotische producten ter preventie van AGD.

## De kernboodschappen

1. In overeenstemming met de hygiënehypothese zou een verhoogde blootstelling aan microbiële diversiteit in met name de eerste levensjaren kunnen leiden tot een verlaagd risico auto-immuunziektes later in het leven.
2. Er is geen consensus over maatregelen of leefstijlfactoren die van belang zijn om blootstelling aan microbiële diversiteit vroeg in het leven te bewerkstelligen; mogelijke bijdragen komen tot stand door (nog) zorgvuldig(er) beleid bij toedienen van antibiotica, overdracht van bacteriën van de moeder bij keizersnede baby's, de crèche, huisdieren, spelen in de natuur of op de boerderij, probiotica en bacterierijk, gefermenteerd voedsel.
3. Een bi-directionele hygiëne strategie ter preventie van zorggerelateerde infecties, waarbij naast desinfectiemiddelen ook bacteriële reinigers, natuurlijke ventilatie en groenvoorzieningen worden ingezet, verdient verder onderzoek
4. Een meta-analyse van gerandomiseerde dubbelblind placebo gecontroleerde studies laat zien dat zeven enkel of meerstammige probiotische formuleringen in staat zijn om het risico op AGD te verkleinen.
5. De effectiviteit van probiotica ter preventie van AGD is afhankelijk van dosering en probiotische stam; inname van het probioticum *Lactobacillus rhamnosus* GG met een minimale dosering van twee biljoen kolonie vormende eenheden per dag verlaagt de kans op AGD met een factor drie.
6. Hoewel er nog geen wetenschappelijke evidentie is voor het beste behandelregime ter preventie van AGD, kan op basis van klinische studies als vuistregel worden aanhouden dat probiotica gedurende de hele periode van de antibioticakuur (2 uur na inname) en tot 1 a 2 weken na de kuur moeten worden ingenomen.

## Referenties

[1] Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002; 347(12):911-20. Review.

[2] Rook G, Bäckhed F, Levin BR, McFall-Ngai MJ, McLean AR. Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. *Lancet.* 2017; 390(10093):521-530.

[3] Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ : British Medical Journal.* 1989; 299(6710):1259-1260.

[4] Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, Murray SE, Ledford JG, Marques Dos Santos M, Anderson RL, Metwali N, Neilson JW, Maier RM, Gilbert JA, Holbreich M, Thorne PS, Martinez FD, von Mutius E, Vercelli D, Ober C, Sperling, AI. Innate Immunity and Asthma Risk in Amish and Hutterite Farm Children. *N Engl J Med.* 2016 Aug 4;375(5):411-421.

[5] Vandini A, Temmerman R, Frabetti A, Caselli E, Antonioli P, Balboni PG, Platano D, Branchini A, Mazzacane S. Hard surface biocontrol in hospitals using microbial-based cleaning products. *PLoS One.* 2014;9(9):e108598.

[6] Advies van de Gezondheidsraad aan de minister van VWS (2016) Zorgvuldig omgaan met desinfectantia. Nr 2016/18.

[7] Al-Ghalith GA, Knights D. Bygiene: The New Paradigm of Bidirectional Hygiene. The Yale Journal of Biology and Medicine. 2015;88(4):359-365.

[8] Caselli E. Hygiene: microbial strategies to reduce pathogens and drug resistance in clinical settings. Microb Biotechnol. 2017;10(5):1079-1083.

[9] Caselli E, Antonioli P, Mazzacane S. Safety of probiotics used for hospital environmental sanitation. J Hosp Infect. 2016;94(2):193-4.

[10] <https://www.sfk.nl/publicaties/data-en-feiten/data-en-feiten-2017> [geopend op 24/09/2018].

[11] <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [geopend op 24/09/2018].

[12] Agamennone V, Krul CAM, Rijkers G, Kort R. A practical guide for probiotics applied to the case of antibiotic-associated diarrhea in The Netherlands. BMC Gastroenterology. 2018;18:103.